

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1969 (1)

THÈSE

N° 705 (2)

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame MARQUIS Epouse VALANCE Michèle
née le 9 Avril 1943 à CHARENTON (94)

Présentée et soutenue publiquement le 10 JUIN 1969

LA CLEMIZOLE-PENICILLINE
DANS LE TRAITEMENT
DE LA SYPHILIS

Président : M. R. DEGOS, Professeur

FACULTE D'ORSAY

(1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue.
(2) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 19 69 (1)

THÈSE

N° — (2)

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

Madame MARQUIS Epouse VALANCE Michèle
née le 9 Avril 1943 à CHARENTON (94)

Présentée et soutenue publiquement le 10 JUIN 1969

LA CLEMIZOLE-PENICILLINE
DANS LE TRAITEMENT
DE LA SYPHILIS

Président : M. R. DEGOS ,Professeur

FACULTE D'ORSAY

- (1) Indiquer le millésime de l'année civile au cours de laquelle la thèse a été soutenue.
(2) Le numéro de la thèse sera porté par le service de la Bibliothèque après soutenance.



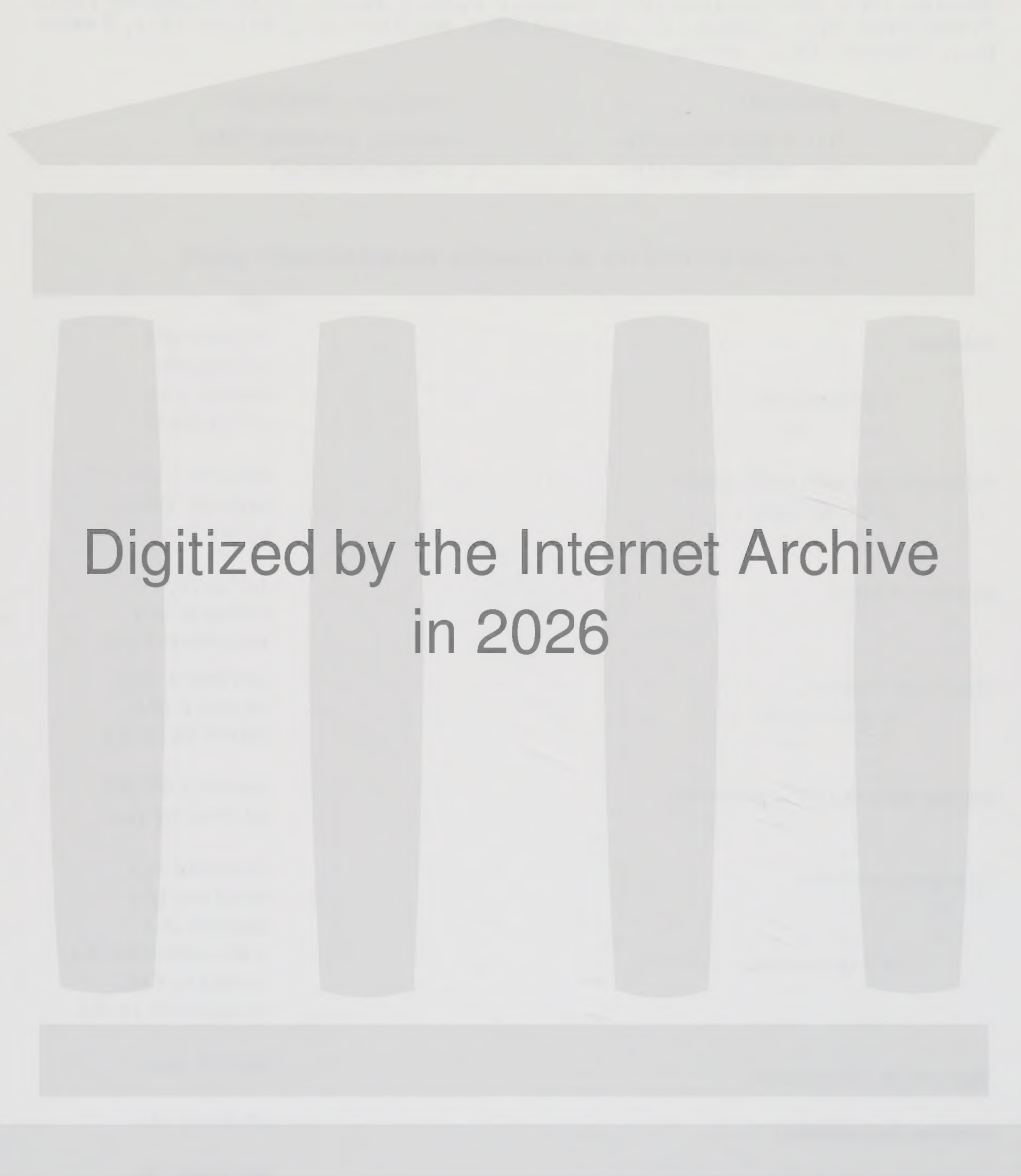
PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Coste (F.), Debré (R.), Dechaume (M.), Galliard (H.), Gaudard d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lacomme (M.), Lamy (M.), Laroche (G.), Lelong (M.), Lévy (M^{lle} J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Maduro (R.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Plédelèvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Turpin (R.), Verne (J.).

DOYEN Georges BROUET
1^{er} ASSESSEUR Daniel BARGETON
2^e ASSESSEUR Jean GOSSET

A. — CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
à titre personnel	CABROL (Ch.)
— —	OLIVIER (G.)
Anatomie et Cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
à titre personnel	NEZELOF (Ch.)
— —	ORCEL (L.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
— —	DESGREZ (P.)
— —	POLONOVSKI (J.)
Chimie Pathologique	SCHAPIRA (G.)
à titre personnel	CARTIER (P.)
— —	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale (à titre personnel)	BOURLIÈRE (F.)
— —	HARTMANN (L.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— —	DJOURNO (A.)
— —	DOGNON (A.)
à titre personnel	KELLERSHOHN (L.)
— —	GOUGEROT (L.)
— —	ROUCAYROL (J.-Cl.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histologie et Embryologie	COUJARD (R.)
— —	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
à titre personnel	RACADOT (J.)
Microbiologie	FASQUELLE (R.)
Bactériologie et Virologie	TOURNIER (P.)
à titre personnel	BARBIER (P.)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551519_0041

	MM.
Parasitologie.	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
à titre personnel	LÆPER (J.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	MALMEJAC (J.)
—	PARROT (J.)
à titre personnel	DEJOURS (P.)
Physiologie et biologie appliquée aux sports	SCHERRER (J.)

B. — CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

1^{re} MÉDECINE

Biologie médicale.	FAUVERT (R.)
Histoire de la Médecine et de la Chirurgie	COURY (Ch.)
Hygiène et Médecine préventive.	BOYER (J.)
Médecine du Travail.	DESOILLE (H.)
Médecine légale, droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Pathologie exotique.	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie médicale.	BUGE (A.)
— —	BRICAIRE (H.)
— —	CORNET (A.)
— —	HOUSSET (E.)
— —	LAROCHE (Cl.)
à titre personnel	AZERAD (E.)
— —	BOUR (H.)
— —	BROCARD (H.)
— —	CAROLI (J.)
— —	FACQUET (J.)
— —	LAMBLING (A.)
— —	LAUNAY (Cl.)
— —	PAYET (M.)
— —	PERRAULT (M.)
— —	SIGUIER (F.)
— —	WORMS (R.)
— —	BOUVIER (J.)
Pathologie respiratoire.	TURIAF (J.)
Pathologie et Thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée.	MARCHE (J.)

Chaires de Cliniques :

Clinique cardiologique (Boucicaut)	LENÈGRE (J.)
— — (Broussais)	SOULIÉ (P.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis).	DUPERRAT (F.)

	MM.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	DEGOS (R.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	MOLLARET (P.)
à titre personnel	BASTIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	DELAY (J.)
à titre personnel (neuro-psychiatrie)	PICHOT (P.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	CASTAIGNE (P.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
à titre personnel	LHERMITTE (F.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	BERNARD (J.)
à titre personnel (hématologie)	ANDRÉ (R.)
— — —	BOUSSER (J.)
— — —	DREYFUS (B.)
Cliniques médicales	
Bicêtre	DEPARIS (M.)
Broussais	MILLIEZ (P.)
Cochin	PÉQUIGNOT (H.)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
—	CONTE (M.)
—	KOURILSKY (R.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique et Séméiologie médicales (Antoine-Chantin)	DOMART (A.)
Séméiologie médicale (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Clinique d'Hydrologie et de Climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
à titre personnel	GIBERTON (A.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
à titre personnel	RICHTER (G.)
— —	GROSNIER (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	ROYER (P.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique médicale infantile et de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	BRISAUD (H.)
à titre personnel	LESOBRE (R.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)

	MM.
Hygiène et Clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
à titre personnel	POLONOVSKI (Cl.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec).	BROUET (G.)
à titre personnel	KREIS (B.)
— —	MEYER (A.)
Clinique de rééducation motrice.	GROSSIORD (A.)
Electroradiologie	LEDOUX-LEBARD (M.)
—	LEFEBVRE (J.)
Radiologie médicale.	DESGREZ (H.)
à titre personnel	FISCHGOLD (H.)
— —	TUBIANA (M.)
— —	CHERIGIE (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin).	DELBARRE (F.)
Clinique rhumatologique (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique toxicologique (Fernand-Widal)	GAULTIER (M.)

2^U CHIRURGIE

Anesthésiologie.	VOURC'H (G.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
— —	KUSS (R.)
— —	N...
à titre personnel	RAMADIER (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	MORIN (P.)
Technique chirurgicale et chirurgie expérimentale	MONSAINGEON (A.)

Chaires de Cliniques :

Clinique carcinologique (Gustave-Roussy)	DENOIX (P.)	
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)	
à titre personnel	BRÉHANT (J.)	
Cliniques chirurgicales {	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LÉGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)

	MM.
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Sémiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)
— — — (Saint-Louis)	DEBEYRE (J.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — — (Foch)	PADOVANI (P.)
— — — — (Beaujon)	CAUCHOIX (J.)
Clinique traumatologique et orthopédique (Raymond-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	FÈVRE (M.)
à titre personnel	CHIGOT (P.-L.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)	MATHEY (J.)
à titre personnel	GAUDART D'ALLAINES (Cl. de)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)	HUQUIER (J.)
Clinique obstétricale (Baudeloque)	LEPAGE (F.)
— — (Saint-Antoine)	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
à titre personnel	LEBEAU (J.)
Clinique ophtalmologique (Cochin)	BRÉGEAT (P.)
— — (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	CERNEA (P.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)

C. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM.		MM.
Anatomie	GILLOT (Cl.)	Médecine générale	AUSSANNAIRE (M.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)	Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Bactériologie	LE MINOR (L.)	Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Biochimie médicale	{ CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)	Physique médicale	{ COURSAGET (J.) GREMY (F.) PELLERIN (P.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)	Physiologie	{ DURAND (J.) GIRARD (Fr.) HUGELIN (A.)
Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI-PASQUIER (B.)	Stomatologie	CHAPUT (M ^{me} A.)
Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (M ^{me} L.)	Pharmacologie	SCHMITT (H.)
Médecine légale	{ CECCAL P. HADENGUE (A.) FOURNIER (E.)		

**D. — PROFESSEURS DÉTACHÉS
DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES**

MM.

Pathologie chirurgicale RUDLER (J.) Pr. s. ch.

E. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologie SCHWARTZ (D.)
Néphrologie MAXWELL (M.)

Secrétaire général de la Faculté M. LENA (J.)

Conseiller administratif Mlle CHAINTREUIL (G.)

Conservateur en Chef de la Bibliothèque. }
Conservateur du Musée d'Histoire de la } M. le Docteur HAHN (A.)
Médecine. }

Conservateurs. { Mme FORGET (F.),
Miles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)

Bibliothécaires { Mmes CONTET (J.),
Miles DUROZIOY (M.-F.), ROBERGE (D.),
LE QUANG LINH (G.), REUGE (M.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION

I - LES PENICILLINES

- 1 - Différents types de Penicilline - composition
- 2 - Schéma thérapeutique
- 3 - Etude clinique
- 4 - Classification des incidents et des accidents

II - LA BELLOCILLINE

- 1 - Composition
- 2 - Schéma thérapeutique
- 3 - Etude clinique
- 4 - Evolution des lésions
- 5 - Examens complémentaires
 - a) Recherche du tréponème à l'examen direct
 - b) Sérologie classique
 - . Etude des BW négatifs
 - . Etude des BW positifs
 - c) Tests de Nelson et d'immunofluorescence
- 6 - Classification des incidents et des accidents
- 7 - Syphilis congénitale
 - a) Syphilis et grossesse
 - b) Syphilis congénitale tardive

CONCLUSION.

I N T R O D U C T I O N

Dans le traitement de la Syphilis, plusieurs medications ont ete essayees, dernièrement entre 1967-1968, la Bellocilline a ete systematiquement employee sur un lot de 161 malades suivis à l'hopital St-Louis dans le service du Professeur Degos et à l'Institut Alfred Fournier.

La plupart des antibiotiques usuels autres que la streptomycine et la Kanamycine ont une action treponémicide in vitro et in vivo comparable à celle de la Penicilline. Ils sont utilises surtout en cas d'intolérance à la Pénicilline. L'emploi abusif des antibiotiques par voie orale a des consequences graves sur l'évolution de la syphilis comme les syphilis inapparentes ou decapitées. Donc parmi les antibiotiques, la pénicilline reste préférée.

Parmi les médicaments antisyphilitiques utilisés arsenobenzène, mercure, bismuth, la pénicilline est celui dont l'action treponemicide est la plus rapide in vitro et in vivo et celle qui est grevee de moins d'accidents. En plus de son action thérapeutique, la pénicilline a aussi un intérêt prophylactique majeur dans les syphilis contagieuses.

La Pénicilline, malgre sa bonne tolerance habituelle, n'est pas exempte d'incidents ou d'accidents allergiques graves voire mortels. En outre il en existe qui sont plus particuliers au traitement antisyphilitique (reaction d'Herxheimer, et réactivation des lesions syphilitiques) qui pourront être empêchés par les antihistaminiques ou les corticoïdes. On a utilisé un antihista-

minique par voie parentérale sous forme de pénicilline antihistaminique exempte de procaïne dans la "Bellocilline". De nombreux travaux ont été faits sur l'emploi de la Bellocilline et en particulier dans le traitement de la syphilis (1) à (20).

La première partie de cette étude porte sur le traitement de la syphilis par les pénicillines autres que la Bellocilline chez 2901 malades suivis à l'hôpital St-Louis (service du Professeur Degos) entre 1951 et 1968.

La seconde partie porte sur un lot de 161 malades traités par la Bellocilline à l'hôpital St-Louis (service du Professeur Degos), et à l'Institut Alfred Fournier. Une comparaison systématique entre le traitement par la Bellocilline et par la Pénicilline est faite sur l'évolution des lésions cliniques et des examens complémentaires (recherche du tréponème à l'examen direct, sérologie classique, tests de Nelson et d'immunofluorescence).

Nous terminerons cette étude par une statistique portant sur les tolérances comparées des divers traitements pénicilliniques.

I - LES PENICILLINES

1 - DIFFERENTS TYPES DE PENICILLINE. COMPOSITION.

De 1951 à 1968, plusieurs types de penicillines ont été employées dans le traitement de la syphilis. On les classe en pénicilline à action rapide, en pénicilline retard et en pénicilline mixte.

1) La pénicilline G. aqueuse (Specilline G) pénicilline à action rapide a été rapidement abandonnée, du fait de la nécessité de plusieurs injections par 24 heures, pratiquement elle n'a pas été utilisée dans notre lot de malades.

2) La Pénicilline P.A.M. (Flocilline), pénicilline procaïnée à 2 % de monostéarate d'Aluminium est une pénicilline long retard.

3) La Benzathine pénicilline (Extencilline) a une action prolongée encore plus grande.

Parmi les pénicillines mixtes, qui associent des pénicillines à action rapide et à effet retard, on distingue:

4) La Biclinocilline (Sodium pénicilline et benethamine pénicilline)

5) La Bipenicilline (procaïnate de pénicilline et Sodium pénicilline)

6) L'Extencilline - Bipenicilline.

2 - SCHEMA THERAPEUTIQUE.

... Nous n'étudierons que les pénicillines P.A.M., Biclinocilline et Extencilline qui ont été le plus couramment employées.

Généralement, la cure est de 9 - 15 M.U. en 10 - 15 jours (injections intramusculaires quotidiennes). Plus précisément, la dose quotidienne est de:

- 600.000 U le 1er jour puis 900.000 U les jours suivants pour la Flocilline.

- 1 M.U pour la Biclinocilline.
- 1,2 M.U 2 fois par semaine ou 2,4 M.U. tous les 5 jours pour l'Extencilline.

Dans les syphilis anciennes, les doses ont été espacées. Pour éviter une réaction d'Herxheimer, ou bien la pénicillinothérapie a été précédée de trois injections de cyanure de mercure (dans 1,9 % des cas) ou bien elle a été précédée et accompagnée d'une dose quotidienne orale de corticoïdes dans 2 % des cas (par exemple 15 mg par jour de Cortancyl pendant 5 jours).

3 - ETUDE CLINIQUE.

Nous disposons pour notre étude de 2 lots, le premier s'étendant sur les années 1951 à 1965, le deuxième sur les années 1966 à 1968 inclus.

L'étude du premier groupe (24) a permis de donner pour chaque stade de syphilis au début du traitement, le pourcentage d'accidents par rapport au nombre de malades traités indépendamment du type de pénicilline. Alors que le deuxième groupe nous a permis de déterminer le pourcentage d'accidents pour chaque type de pénicilline par rapport au nombre de malades traités indépendamment du stade de la syphilis.

L'observation du tableau relatif à l'échantillon 1 (tableau N° 1), donne des pourcentages d'incidents et accidents à peu près équivalents en ce qui concerne les syphilis primaire séropositive et secondaire (2,5% et 2,1%) alors que dans le cas de la syphilis primaire séronégative le pourcentage est nettement inférieur, de l'ordre de 1,4 %. Le pourcentage d'accidents relatif à la syphilis sérologique est relativement grand (6,7 %). Il faut noter toutefois que l'échantillon relatif à la syphilis sérologique ne balaye pas complètement la période 51 à 65.

L'observation du tableau relatif à l'échantillon 2 (tableau N° 2) permet de voir que les pénicillines P.A.M., et extencilline donnent des pourcentages d'accidents équivalents soit de l'ordre de 3,5 %. On peut remarquer une légère augmentation de ce pourcentage pour la Biclinocilline, soit 5,4 %, sauf dans les syphilis séro-négatives. On ne peut tirer de conclusions défi-

TABEAU N° 1

Stade de la Syphilis au "début du traitement	Nombre de cas traités	Nombre d'accidents	Pourcentage d'accidents	Intolérance connue avant traitement
$\sum$ 1 Seronegative	208	3	1,4	0
$\sum$ 1 Séropositive	767	19	2,5	0
$\sum$ 2	942	20	2,1	2
TOTAUX	1917	42	2,2	2
$\sum$ Sérologique	45	3	6,7	0

Echantillon des malades traités entre 1951 et 1965 par les pénicillines
(Bellocilline exclue)

TABLEAU N° 2

Stade de la Σ au début du traitement	Nombre d'acci- dents	Traitement par				Nombre d'intolé- rances connues avant traitement
		PAM	Bicli- cilline	Extenci- lline	Peni non déterminée	
Σ 1 seronegative	3	2	0	0	1	2
Σ 1 seropositive	8	1	6	0	1	0
Σ 1 secondaire	9	1	4	1	3	1
Σ 1 serologique	22	5	9	5	3	2
Σ non détermi- née	5	3	1	0	1	0
Nombre de ma- lades traités par les Peni.	-	370	367	175	72	-
Totaux des accidents	47	12	20	6	9	5
Pourcentage se- lon le traitemt	4,8%	3,24%	5,45%	3,42%	12%	-

Lot des malades traités entre 1966-68 par les différentes pénicillines autres que la Bellocilline.

nitives sur la Biclinocilline car nous n'avons pas tenu compte de l'importance des différents types d'accidents qui seront précisés dans le paragraphe suivant. Cependant dans le groupe des pénicillines mixtes, la Biclinocilline présente un avantage certain (22). En ce qui concerne les pénicillines non déterminées, ou bien le type de pénicilline n'a pas été précisé, ou bien il s'agit de Bipenicilline ou d'Extencilline. Aucune des 2 dernières n'a donné d'accidents.

4 - CLASSIFICATION DES INCIDENTS ET DES ACCIDENTS

Nous avons regroupé les 2 lots précédents et porté les résultats dans le tableau N° 3, où les 87 accidents sont classés en:

- accidents généraux (fatigue, malaise ...)
- accidents cutanés (urticaire, erythèmes morbilliformes, scarlatiniformes).
- intolérance locale
- réaction d'Herxheimer et fièvre pénicillinique.

Dans ce tableau, sous le nombre d'accidents, nous avons indiqué le nombre de cas nécessitant un arrêt de traitement. D'autre part, pour chaque type d'accident, on a précisé le stade de la syphilis.

Ce tableau est très significatif quant au nombre d'accidents nécessitant un arrêt. Les pourcentages d'arrêts par rapport au nombre de malades traités, s'élèvent à:

- 0,96 % pour les syphilis primaires séronégatives.
- 1,30 % pour les syphilis primaires séropositives.
- 0,53 % pour les syphilis secondaires.
- 2,20 % pour les syphilis sérologiques.

35 arrêts de traitement ont eu lieu, répartis comme suit:

- 2 en syphilis primaire séronégative.
- 14 en syphilis primaire séropositive.
- 8 en syphilis secondaire.
- 11 en syphilis sérologique.

TABLEAU N°3

Stade de la réaction	Nombre d'acidents	Tem- pé- ra- ture	Réac- tion des lésions	Dou- leur à l'in- jection ou resorp- tion dif- ficile	Acc. cutanés	Autres accide- nts cu- tanés	Accidents généraux	Nombre d'ar- rêts	% d'ar- rêts par rapport au nombre de cas traités
Σ (au dé- but du trai- tement)									
Σ seroné- gative	6	1	1	0	4 (2)	0	0	2	0,96
Σ seropo- sitive	27	4	1	0	14 (9)	7 (2)	3 (2)	14	1,30
Σ secon- daire	29	4	4	1 (1)	16 (6)	4	2 (1)	8	0,53
Σ serolo- gique	25	3	0	2 (1)	9 (6)	2	3 (2)	11	2,20

Relevé et classification des incidents et accidents survenus au cours du traitement par les Penicillines (Belloccilline exclue) entre 1951 et 1968.

Les chiffres entre parenthèses donnent le nombre d'arrêts.

En sont la cause:

- 23 urticaires
- 1 prurit isolé en syphilis primaire séropositive
- 1 éruption du type eczémateux en syphilis primaire séropositive.
- 2 intolérances locales au point d'injection en syphilis secondaire et sérologique. (Abscesses de la fesse et induration au point d'injection).
- 4 malaises (2 en syphilis primaire séropositive, 2 en syphilis sérologique).
- 2 cas de troubles respiratoires (crise d'asthme en syphilis primaire séropositive et dyspnée en syphilis secondaire.)
- 1 choc anaphylactique en syphilis sérologique.

Six traitements ont été continués sous corticoïdes malgré l'apparition d'éruptions (5 urticaires et un erythème scarlatiniforme).

Le pourcentage d'accidents importants par rapport au nombre de cas traités tels que les accidents cutanés et les malaises a été aussi relevé et permet d'apprécier sa valeur:

- 1,4 % pour la syphilis primaire séronégative
- 2,5 % pour la syphilis primaire séropositive
- 1,9 % pour la syphilis secondaire
- 6,6 % pour la syphilis sérologique.

Nous avons comparé directement les résultats des traitements par la P.A.M. et la Biclinocilline, en nous intéressant plus particulièrement au nombre d'accidents cutanés et malaises et au nombre d'arrêts. Les pourcentages relatifs aux deux traitements sont identiques. Ils s'élèvent à 2,4 % pour les accidents cutanés et malaises et à 1,6 % pour les arrêts. Cela explique l'emploi plus fréquent ces dernières années de la Biclinocilline du fait qu'elle a à la fois une action rapide et prolongée.

On peut retenir, à côté des arrêts de traitements et des traitements continués sous corticoïdes, que les accidents ou incidents cutanés

rencontrés ont été:

- 15 urticaires localisées ou généralisées (3 urticaires ont pris une allure chronique, une urticaire a été accompagnée d'oedème des paupières, une urticaire est apparue après la fin du traitement).

- 2 prurits isolés (en syphilis secondaire et sérologique)
- 4 érythèmes généralisés (morbilliforme en syphilis secondaire, scarlatiniforme en syphilis primaire séropositive) et 2 érythèmes localisés (l'un aux mains et aux pieds en syphilis primaire séropositive, l'autre ayant l'aspect clinique d'érythème polymorphe en syphilis secondaire)
- 2 herpès fébriles en syphilis primaire séropositive
- 2 eczemas (1 en syphilis primaire séropositive, 1 en syphilis sérologique)
- 1 purpura en syphilis secondaire.

A côté des accidents cutanés, on a observé des:
troubles respiratoires

- 1 dyspnée en syphilis sérologique

troubles digestifs. Deux cas:

- 1 cas à type de vomissements, crampes d'estomac
- 1 cas d'hémorragie digestive en Σ sérologique.

La tolérance locale, c'est-à-dire au point d'injection, n'est pas toujours signalée. La douleur est fréquente avec l'Extencilline. Nous avons noté un cas en syphilis sérologique.

La P.A.M. provoque souvent des nodules rouges douloureux pseudo inflammatoires quelques jours après l'injection. Chez 11 malades traités, la 1ère injection du traitement d'attaque a été suivie d'un clocher thermique élevé pouvant atteindre 40°. En réalité, les clochers thermiques sont plus fréquents mais comme ils ne présentent aucune gravité, ils sont rarement signalés. Ainsi, on n'a pu apprécier ni l'effet des injections préalables de Cyanure de mercure chez 6 malades ni l'effet d'une corticothérapie préalable chez 3 malades.

Ce clocher thermique représente la modalité habituelle de la

réaction d'Herxheimer. Parfois aussi, la pénicilline a un pouvoir réactivant sur les lésions syphilitiques, se produisant au début de la cure. Cette réactivation surtout fréquente, dans les syphilis secondaires très florides (4 cas), moins fréquente dans les syphilis primaires (2 cas en syphilis primaires séronégative et séropositive) où elle se traduit par une exacerbation des lésions cutanées.

La réactivation des syphilis tertiaires est redoutable, entraînant aortmyocardites, poussées d'asystolie, lésions neuro-sensorielles (Keratite interstitielle, troubles auditifs). Nous ne l'avons pas rencontrée dans notre groupe.

II - LA BELLOCILLINE

1 - LA BELLOCILLINE - COMPOSITION.

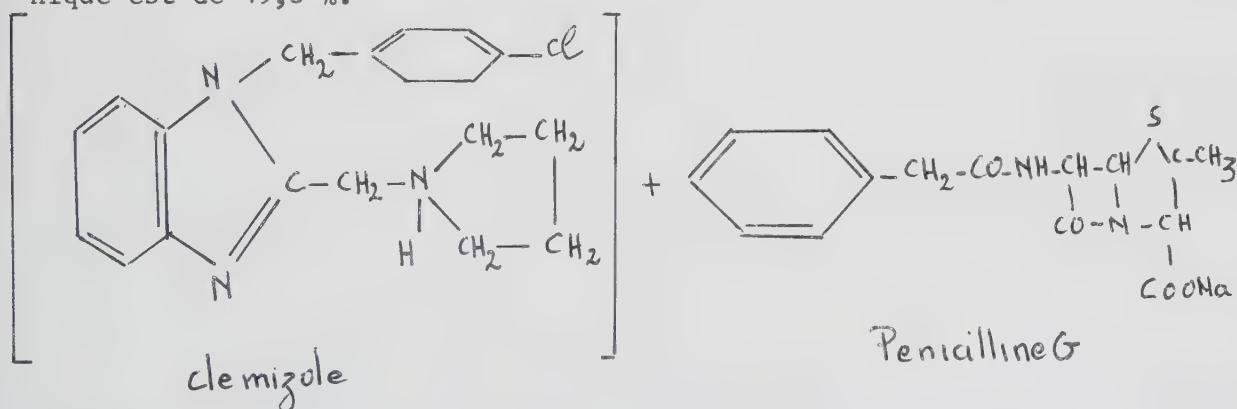
Entre 1967-68, une pénicilline retard antihistaminique, la Bellocilline a été essayée sur des malades syphilitiques.

La Bellocilline, association de pénicillines, est présentée en ampoule contenant 1 M d'unités internationales. Le mélange est constitué par:

- Clemizole-pénicilline 800.000 U.I.
- Pénicilline G Sodique 200.000 U.I.

L'ampoule de solvant qui lui est jointe contient 3 millilitres d'eau distillée.

La clémizole-pénicilline est un sel obtenu par la combinaison à la pénicilline G d'un antihistaminique, le 1 - parachlorobenzyl 2 - pyro- lidylmethylbenzimidazol (ou clémizole); la teneur en composé antihistami- nique est de 49,3 %.



La clémizole lui apporte 2 propriétés intéressantes:

- une action prolongée due à la formation d'un sel de pénicilline de faible hydrosolubilité, 20 fois moins soluble dans l'eau que la P.A.M.
- une action antihistaminique, destinée à réduire la possibilité des réactions allergiques dues à la pénicilline.

La présence de pénicilline G sodique permet une action rapide.

La "Bellocilline" est une pénicilline mixte comme la Biclinocilline.

L'absence de procaïne dans cette préparation évite l'apparition de réactions allergiques chez les sujets sensibilisés au "groupe para".

2 - SCHEMA THERAPEUTIQUE.

La dose totale pour une cure et le rythme d'injections varient avec le stade de la syphilis:

- pour les syphilis primaires et secondaires, la cure est de 15 M.U. en 15 jours (injections intramusculaires quotidiennes).
- pour les syphilis sérologiques, il faut distinguer 2 cas:
 - a) d'une part les syphilis sérologiques anciennes traitées par 10 M.U. (injections trihebdomadaires de 1 M.U)
 - b) d'autre part les syphilis sérologiques récentes sont soumises à une cure de 15 M.U. (une injection trihebdomadaire voire quotidienne de 1 M.U.)

Il faut remarquer que pour un cas de syphilis secondaire le traitement a été précédé et accompagné de Triamcinolone. D'autre part, un malade en syphilis primaire séropositive a reçu 15 M.U., les injections ayant été irrégulièrement réparties en 2 mois au lieu d'être quotidiennes.

La dose totale de la cure et le rythme d'injection, pour le lot de malades traités par la Bellocilline sont consignés dans le tableau N° 4.

3 - ETUDE CLINIQUE.

Notre étude porte sur 161 malades atteints de syphilis primaire, secondaire ou sérologique provenant de l'hôpital St-Louis (Service du Professeur Degos) et de l'Institut Alfred Fournier (2, Rue Dareau Paris 14ème).

Les malades se sont présentés entre avril 1967 et février 1968. Ils ont été traités par la Bellocilline et ont pu être suivis jusqu'en décembre 1968.

Nous avons porté le nombre de malades traités suivant le sexe et le stade de la syphilis dans le tableau N° 5. Ce tableau nous montre

TABLEAU N°4

Stade de la Σ	2 - 5 M.U.	6 - 9 M.U.	10 M.U.	11 - 14 M.U.	15 M.U.
Σ^1 séronégative	0	0	0	2	10
Σ^1 séropositive	1	0	1	1	31
* Σ^2 secondaire	1	0	1 (arrêt)	4	38
Σ sérologique	(3)	1 (2)	0 (36)	1	23 (5)

Dose totale de Bellocilline

(injections quotidiennes sauf pour les chiffres entre parenthèses : injections trihebdomadaires).
Les malades qui ont reçu moins de 10 M.U., sont des malades qui n'ont pas voulu poursuivre leur traitement.

TABLEAU N°5

Classification du groupe de malades traités par la Bellocilline

Stade de la Σ	Nombre de malades traités	Sexe	
		masculin	féminin
Σ_1 séronégative	12	12	0
Σ_1 séropositive	34	33	1
Σ secondaire	44	27	17
Σ sérologique	71	50	21
Totaux	161	126	39

que sur un total de 61 malades, on note 126 hommes et 39 femmes soit 78 % d'hommes. Au stade de syphilis primaire, le pourcentage d'hommes par rapport au nombre de malades traités à ce stade est élevé (98 %), la majorité des femmes (98 %) n'est traitée qu'au stade de syphilis secondaire ou sérologique.

On remarque sur ce tableau le grand nombre de syphilis sérologiques qui proviennent pour moitié de l'Institut Alfred Fournier où l'on n'a traité pratiquement que des syphilis sérologiques.

L'histogramme N° 1 relatif à la répartition des malades selon l'âge et le sexe montre une forte proportion de femmes dans deux tranches d'âge (20-30 ans) et (40-45 ans). Chez les hommes, la distribution est plus homogène avec un maximum entre 30-35 ans.

4 - EVOLUTION DES LESIONS.

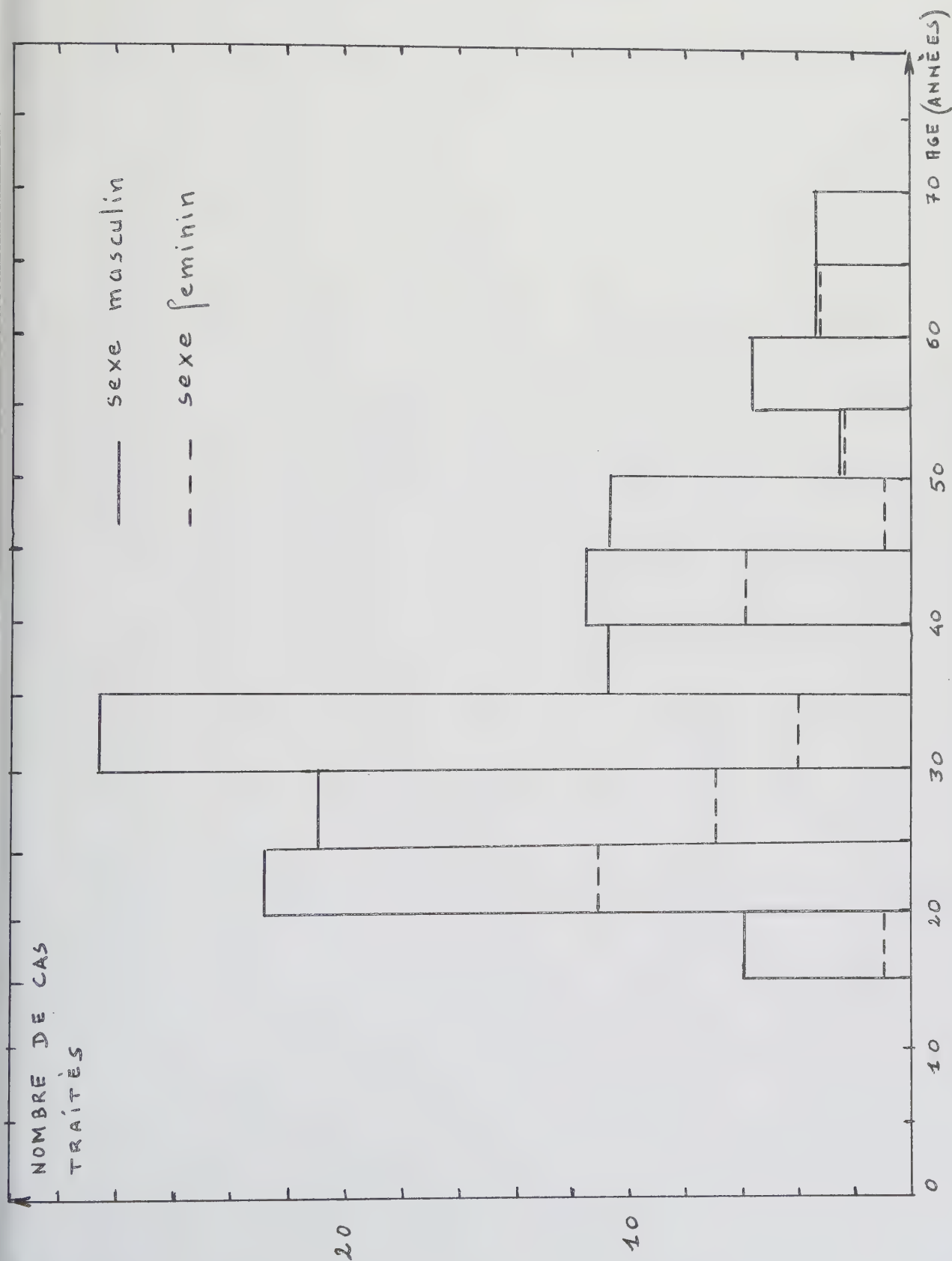
Les lésions primaires et secondaires des syphilis traitées par les pénicillines habituelles (PAM, Extencilline et Biclinocilline) disparaissent en une à trois semaines pour les chancres (21) voire plus pour les syphilides secondaires. L'emploi de la Bellocilline semble avoir apporté une amélioration en ce domaine.

Les résultats obtenus avec la Bellocilline sont portés dans le tableau N° 6.

Nous remarquons que le temps de disparition des chancres des syphilis primaires séronégatives est plus court que le temps de disparition des lésions des syphilis primaires séropositives et secondaires. En moyenne 73 % des malades traités présentent une cicatrisation en moins de 15 jours, ce qui se répartit comme suit:

- 83 % dans les syphilis primaires séronégatives
- 61 % dans les syphilis primaires séropositives
- 81 % pour les syphilis secondaires

L'histogramme N° 2 visualise d'une part la dernière ligne de ce tableau et d'autre part le nombre de chancres épidermisés en fonction du temps.



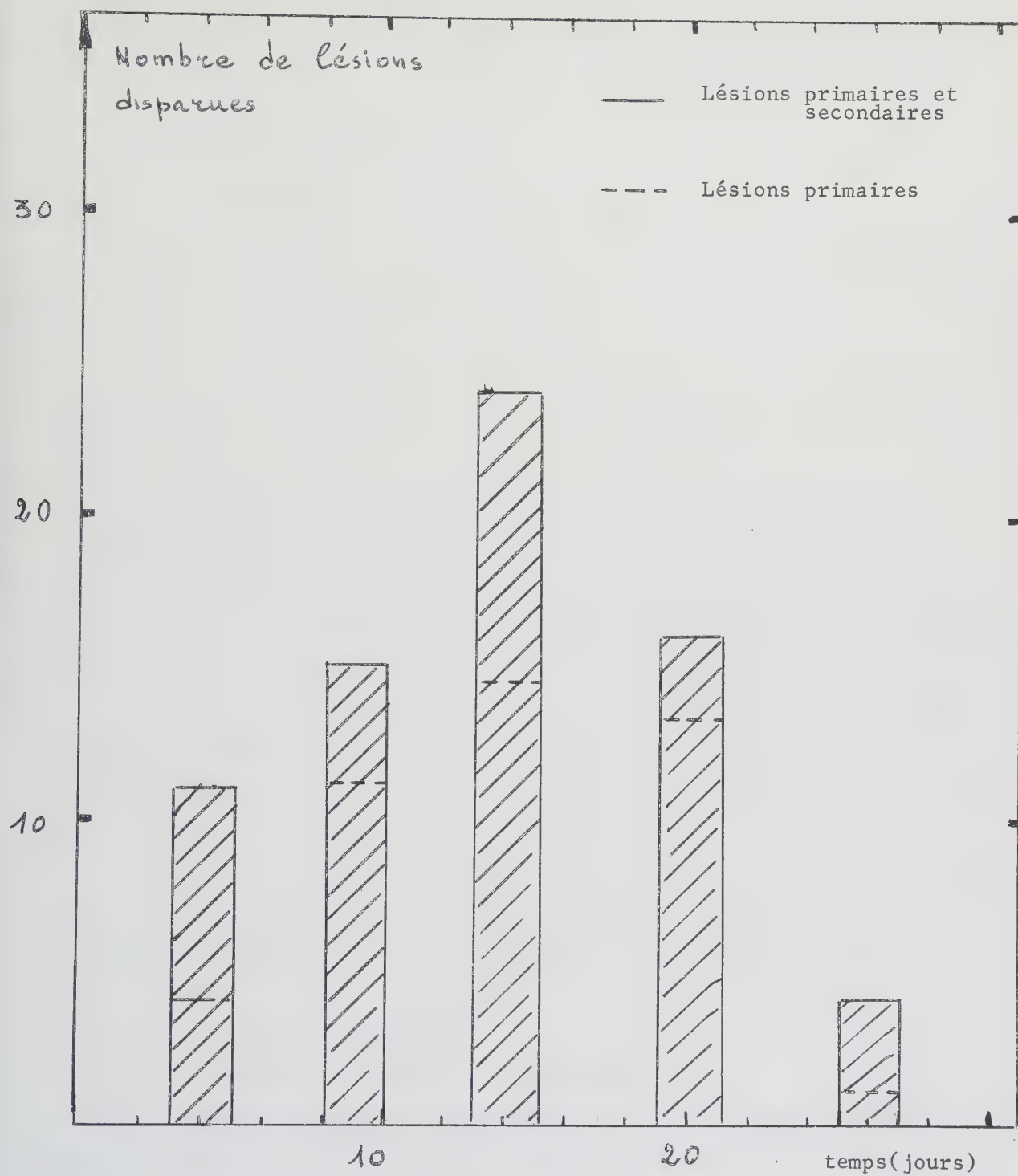
N° 1 Histogramme relatif à l'échantillon de Σ traités par la Bellocilline

TABLEAU N°6

Stade de la Σ	Nombre de disparitions de lésions entre				
	3-5 jours	8-10 jours	13-15 jours	19-21 jours	29-31 jours
Σ_1 séronégative	3	5	2	2	0
Σ_1 séropositive	1	6	12	11	1
Σ_2 secondaire	10	4	11	3	3
Totaux	14	15	25	16	4

Temps de disparition des lésions suivant le stade de la Σ sous traitement par la Bellocilline.

Les lésions primo-secondaires traitées par les autres penicillines disparaissent en 1 à 3 semaines pour les chancres, voire 1 mois pour les syphilides secondaires.



N° 2 Histogramme relatif au temps de disparition des lésions primo-secondaires (Bello.)

Le pourcentage de disparition des lésions par rapport au nombre total des lésions en fonction du temps est porté dans le diagramme en bâtons N° 3. On remarque que 33 % des lésions cicatrisent entre 13 et 15 jours.

5 - EXAMENS COMPLEMENTAIRES.

a - Recherche du Tréponème à l'examen direct.

La recherche du tréponème sur le chancre ou sur les plaques muqueuses dans les 46 cas de syphilis primaires et dans les 36 cas de syphilis secondaires, a été faite à l'examen direct.

L'examen a été fait avant , 12, 18, 24, 36, et 48 heures après le début du traitement, ainsi le nombre de négativations en fonction du temps a été déterminé.

Le tableau N° 7 présente les renseignements obtenus sur la recherche du tréponème. Il est à noter que dans un des cas de syphilis primaires séropositives la mise en évidence du tréponème n'a pu être faite que par ponction ganglionnaire. De même, on note que la recherche du tréponème n'a pas été faite sous traitement dans un cas de syphilis secondaire.

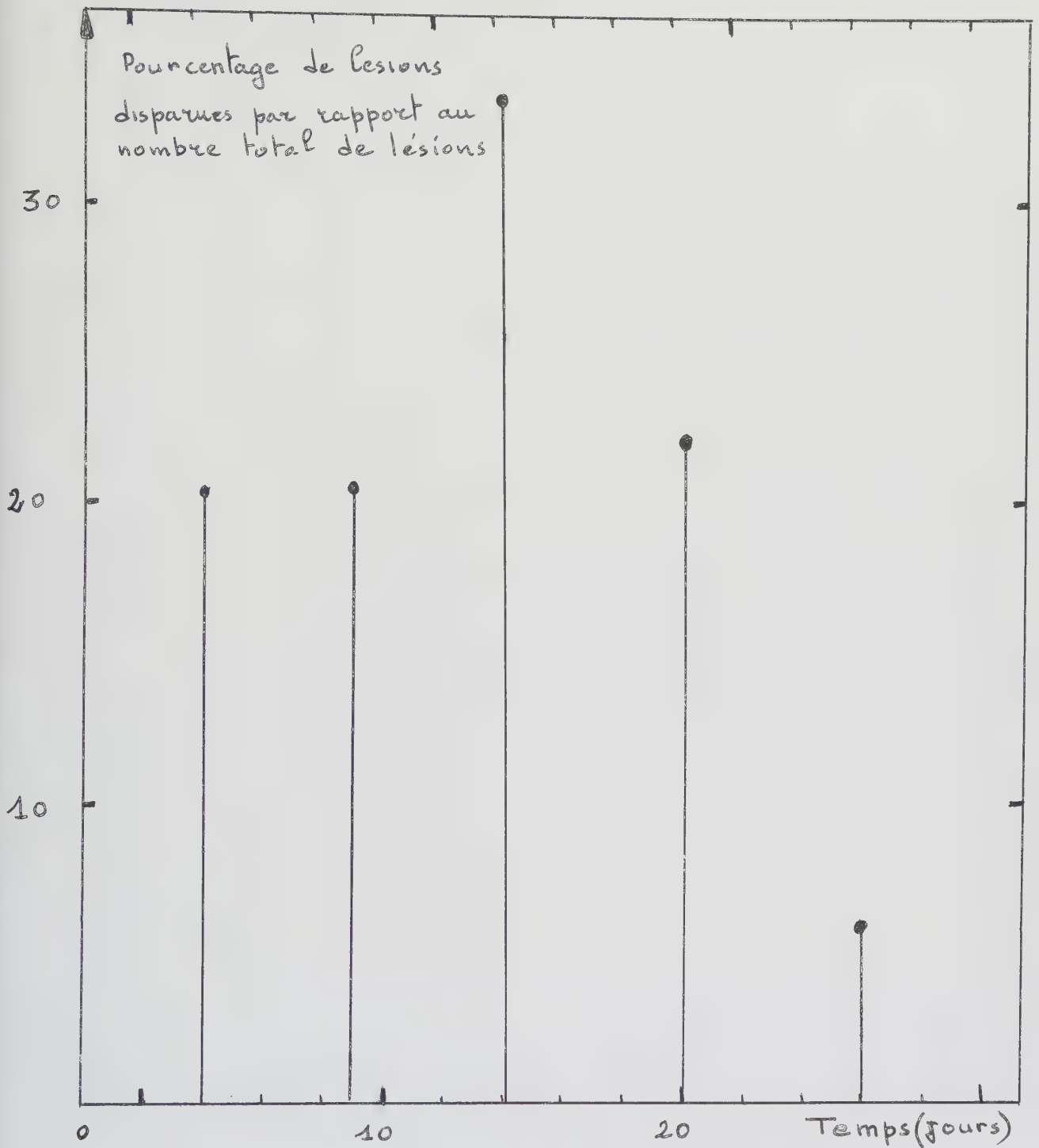
Les résultats sont résumés dans l'histogramme N° 4 où le nombre d'examens négatifs est déterminé en fonction du temps. Le pourcentage d'examens négatifs sous traitement par rapport au nombre d'examens positifs avant traitement et suivis est donné dans le diagramme N° 5.

On remarque que 94 % d'examens sont négatifs entre 8 et 24 heures, alors que le traitement par la Pénicilline (PAM)... fait disparaître les tréponèmes des lésions primo-secondaires entre 8 et 60 heures (22).

b - Sérologie classique.

. Etude des BW négatifs (23) (25).

Le traitement par la Bellocilline a négativé 56 sérologies sur 128 sérologies de syphilis primaire séropositive, secondaire et sérologique et a permis à 8 sérologies de syphilis primaire séronégative de rester constamment négatives.



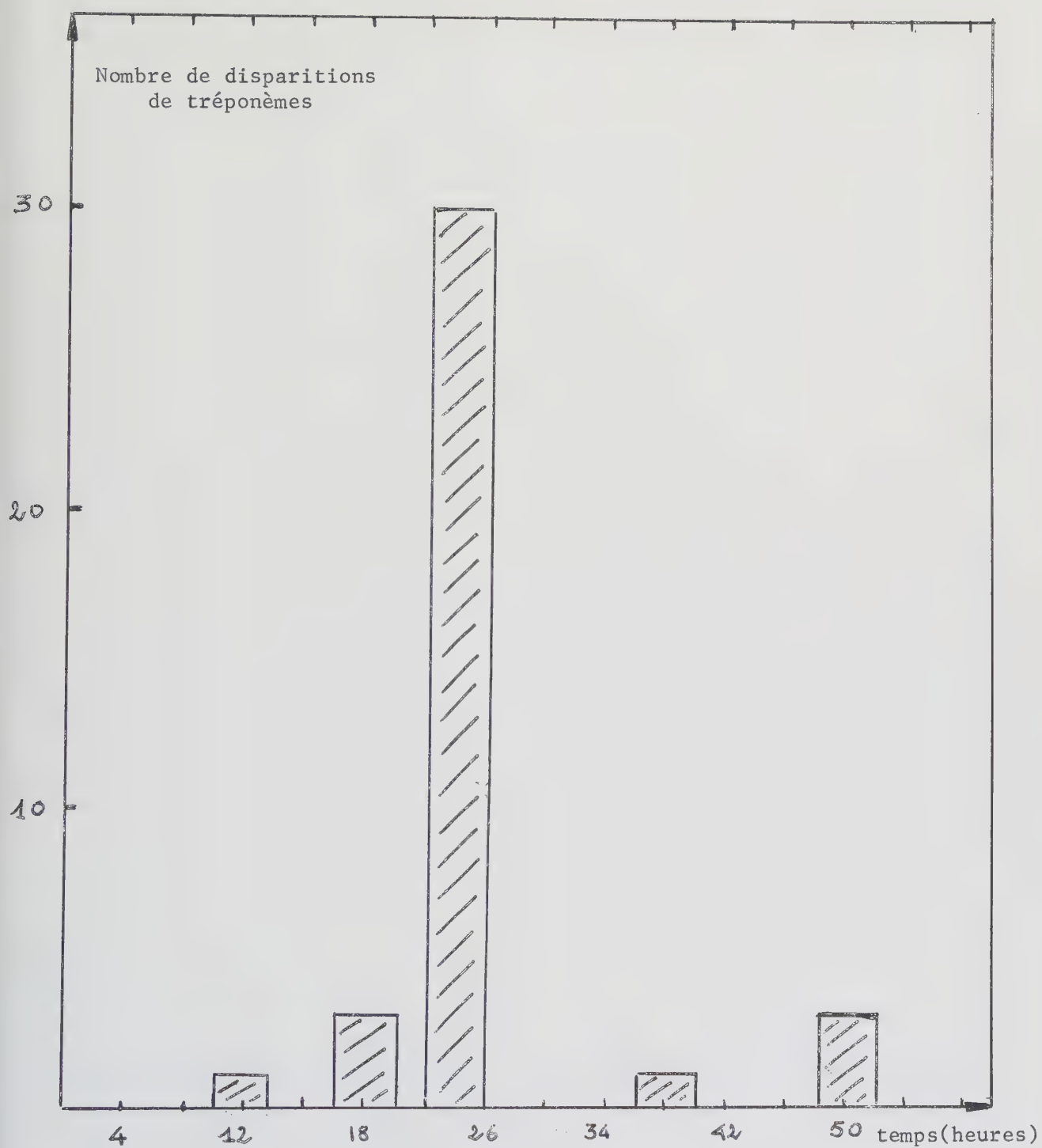
N°3 Diagramme: Disparition des lésions sous traitement
par la Bellocilline

TABIEAU N°7

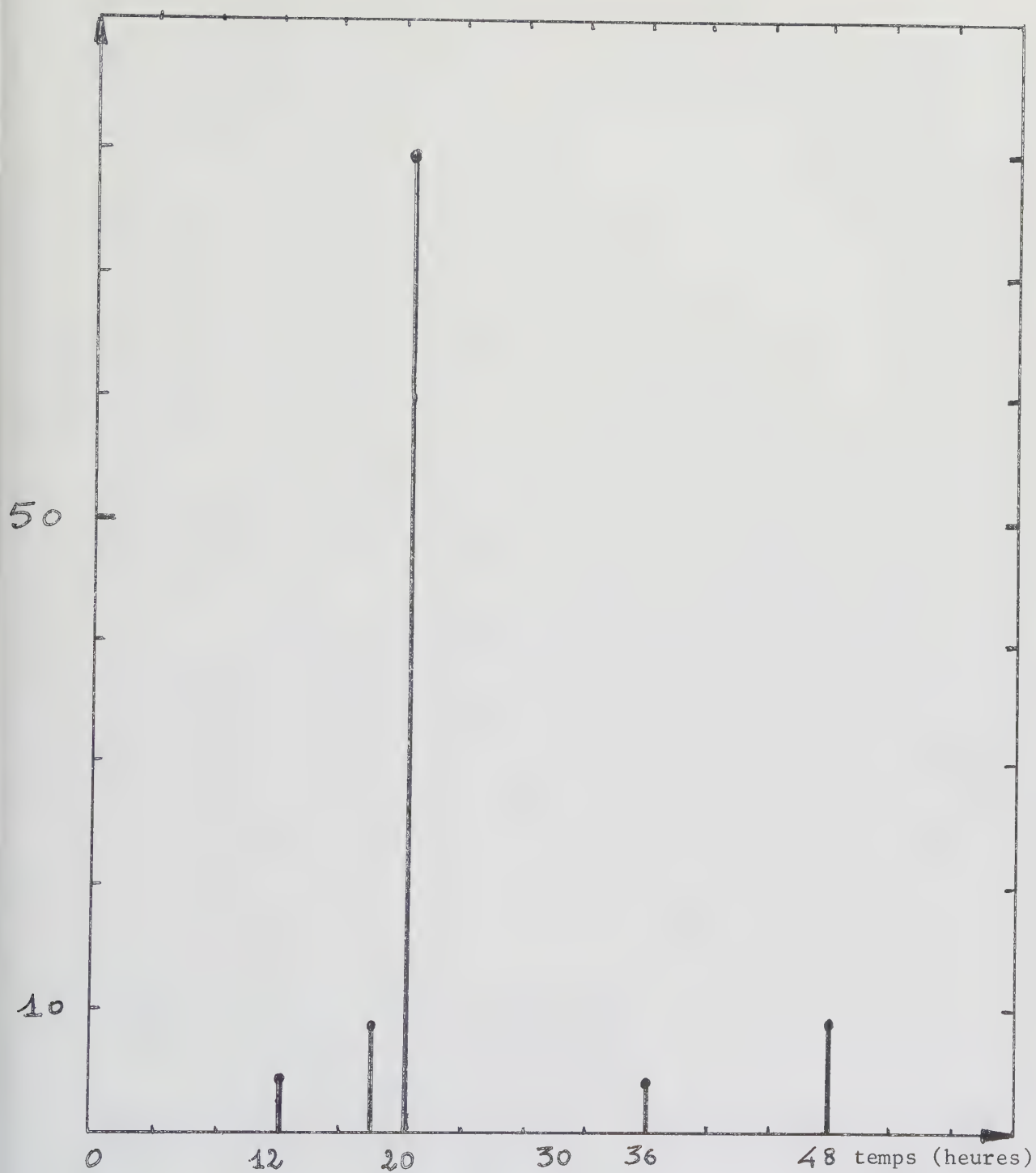
Stade de la Σ	Nombre de malades traités	Nombre d'examen avant traitement		Nombre d'examen négatifs sous traitement en :							
		+	-	non fait	12 heures	18 heures	24 heures	36 heures	48 heures		
$\Sigma_1 -$	12	12	0	0	0	1	11	0	0		
$\Sigma_1 +$	34	14	20	0	1	2	10	0	1		
Σ_2	44	13	19	12	0	0	9	1	2		

Recherche du Treponème à l'examen direct au microscope à fond noir: de négativation sous traitement par la Bellocilline.

Le traitement par les penicillines (PAM, Extencilline) fait disparaître les tréponèmes des lésions primo-secondaires entre 8 et 60 heures.



N° 4 Histogramme relatif au nombre d'ultras négatifs en fonction du temps (Bellocilline)



N° 5 Diagramme Pourcentage d'ultras négatifs sous traitement (Bellocilline)

On précise que l'échantillon des malades traités par la Bellocilline s'étend sur un laps de temps de 1 an 3/4, les dossiers des divers malades ont été constitués dans les 11 premiers mois, ce qui a permis de suivre théoriquement les malades au plus 1 an 9 mois et au moins 10 mois.

L'histogramme N° 6 représente le nombre de négativations sérologiques en fonction du temps relativement à chaque stade de syphilis. Il montre que la négativation a lieu de façon globale entre 20 et 300 jours. Les sérologies des syphilis primaires se négativent plus vite que celles des syphilis secondaires et sérologiques; dans le laps de temps de 300 jours, 96 % des sérologies de syphilis primaires se négativent 57 % des sérologies de syphilis secondaires et 15 % des sérologies de syphilis sérologiques.

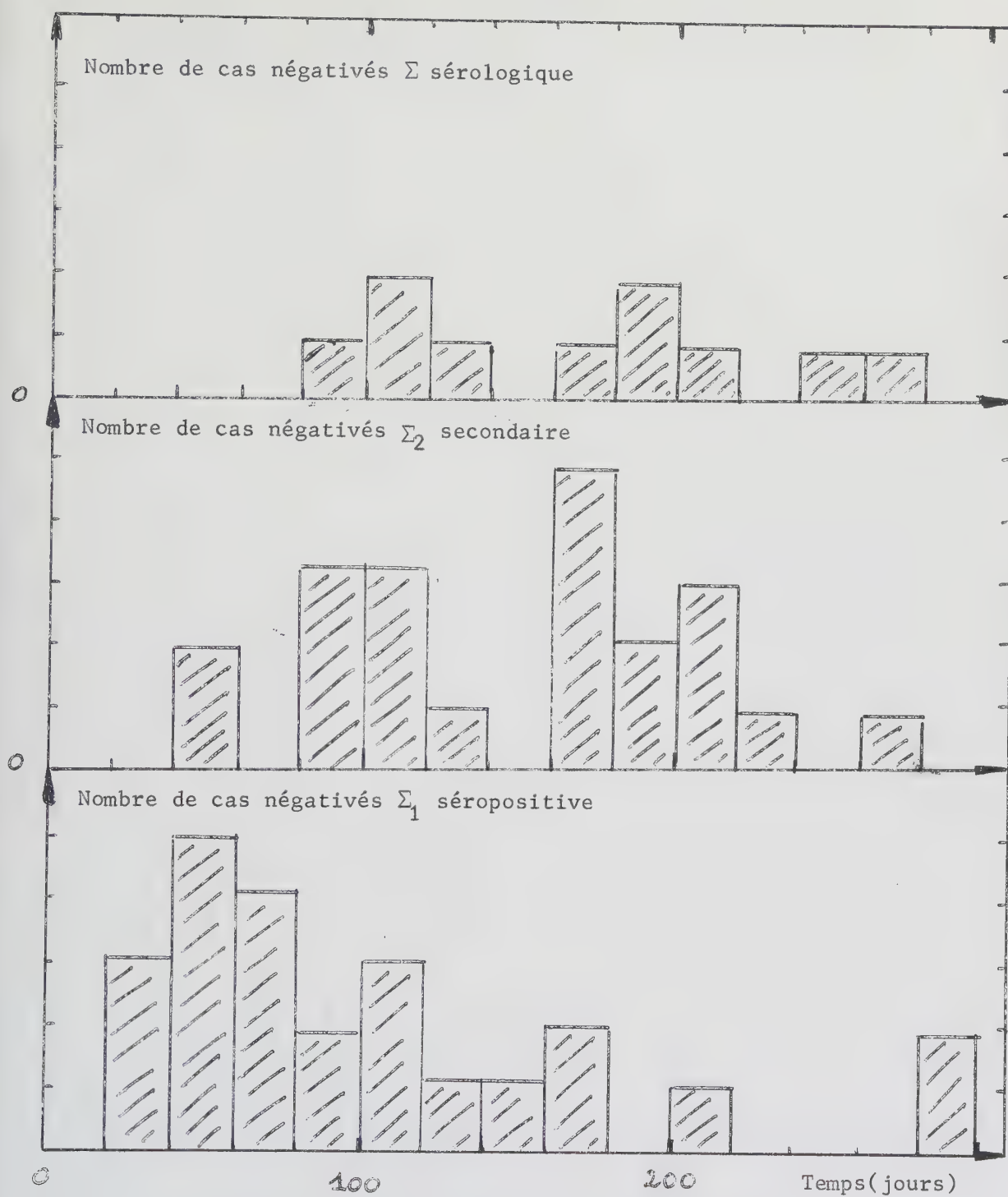
Le spectre des pourcentages de sérologies négativées précise visuellement la distribution des négativations en fonction du temps (diagramme en bâtons N° 7). On remarque que 95 % des sérologies sont négativées en moins de 10 mois.

Le tableau N° 8 présente une comparaison des traitements par la Bellocilline et les autres pénicillines (PAM, Extencilline, Biclinocilline). L'échantillon des malades traités par la Pénicilline seule s'étend sur un laps de temps de 15 ans (1951 à 1965). D'une façon générale, on remarque que, quelque soit le stade de la syphilis au début du traitement, l'emploi de la Bellocilline entraîne un pourcentage de négativation sérologique légèrement supérieur à celui obtenu par l'emploi des autres pénicillines.

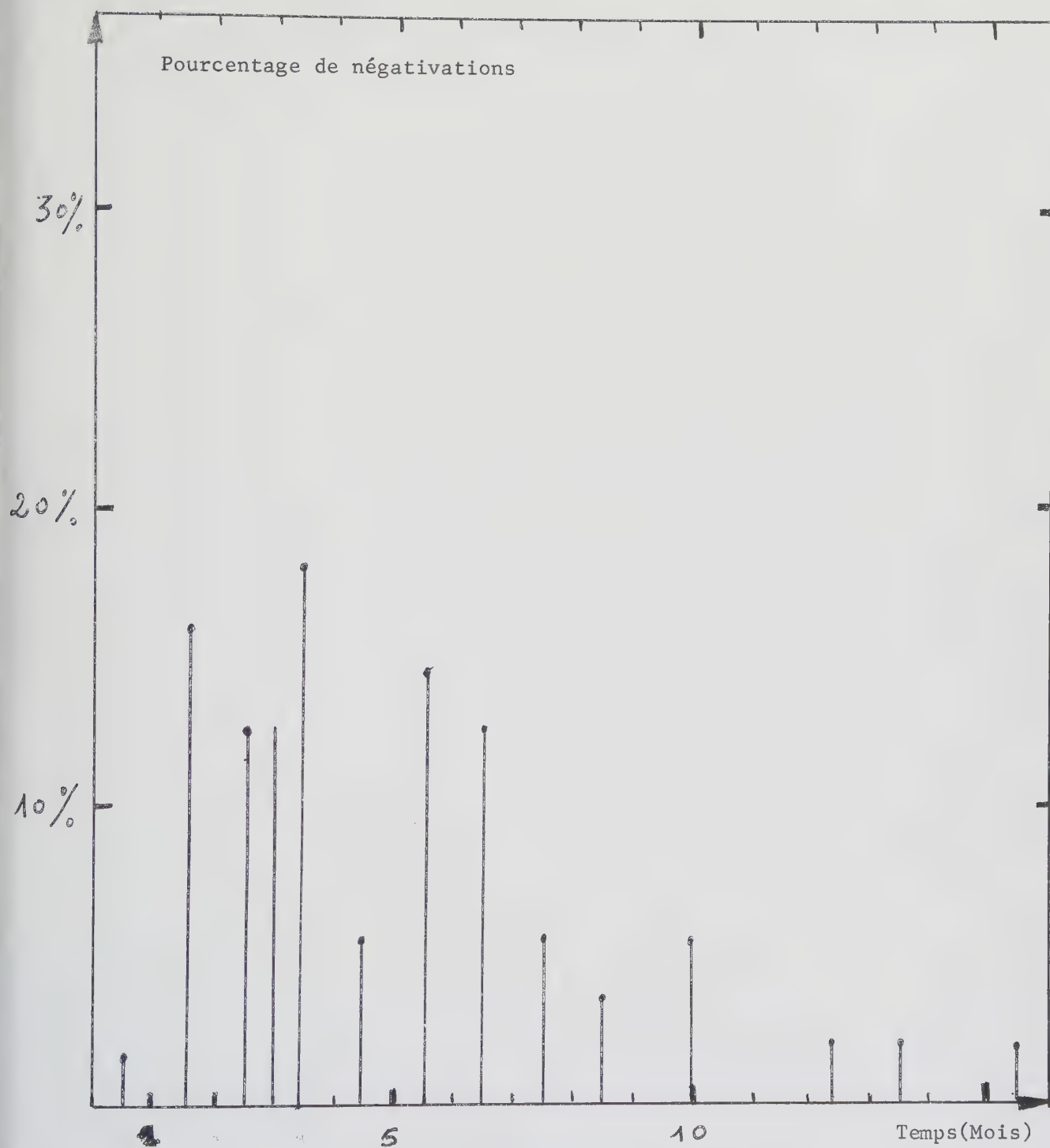
La comparaison des pourcentages de négativation s'établit comme suit:

- pour les syphilis primaires séronégatives, 100 % par la Bellocilline et 93 % par les autres pénicillines.
- pour les syphilis primaires séropositives, 96 % et 87 %.
- pour les syphilis secondaires, 60 % et 58 %.

Pour les malades traités par la pénicilline seule, le laps de temps de surveillance a été supérieur à 2 ans dans 52 % des cas, c'est-à-dire supérieur au temps de surveillance des malades traités par la Bellocilline.



N° 6 Histogramme relatif à la négativation de la sérologie classique (Bellocilline)



N° 7 Diagramme Pourcentage de négativations sérologies classiques en fonction du temps (Bello)

TABLEAU N°8

Stade: de la: Σ	Nombre de cas traités par	Nbre de cas perdus sans aucun examen serol. après le début du trait.	Pourcentage de pertes:	Nombre de cas suivis	Nbre de cas ayant 1 serol. classique-au- dernier exam.: connu	Pourcentage de négative- tions/nombre de cas suivis
	Penicil: line	Bello:	Peni :	Bello :	Peni :	Bello :
Σ_1-	148	28	4	19	33	120
Σ_1+	405	89	9	22	26	316
Σ_2	241	75	9	31	20	166
Σ sero logi que	-	-	3	-	4	-

On peut remarquer que les pourcentages de négativations des malades traités par la Bellocilline devraient augmenter si les malades avaient été surveillés plus longtemps: la sérologie peut se négativer tardivement, 12 mois ou plus après l'arrêt du traitement.

Il n'est pas exceptionnel d'observer chez des malades en apparence guéris, des reprises de séropositivité plusieurs mois ou années après des négativations totales sans qu'on puisse alléguer la possibilité d'une réinfection. A titre d'indication, on a remarqué que dans le groupe des malades traités par la Bellocilline, il y a un cas de syphilis primaire séropositive dont la sérologie s'est négativée après 4 mois de surveillance mais s'est repositivée au 254^{ème} j. Il faut noter que 3 réinfections (2 en syphilis primaire séropositive et une en syphilis secondaire) sont survenus chez des malades à sérologie négativée au cours du traitement. Un autre malade au stade de syphilis secondaire dont la sérologie s'est négativée sous traitement, a présenté une récurrence sérologique et clinique.

Il reste à préciser que la sérologie classique comporte des réactions d'hémolyse et de floculation qui ne sont pas les mêmes suivant les laboratoires. A l'hôpital St-Louis, les réactions qualitatives d'hémolyse employées sont celles de Bordet Wassermann et de Hecht, les réactions qualitatives de floculation, celles de Kahn, Kline et de VDRL.

A l'Institut Fournier, les réactions d'hémolyse employées sont celles de Kolmer avec antigène de Reiter et antigène cardiolipidique. Les antigènes sont plus sensibles à Fournier. Les réactions de floculation sont celles de Kline et de Kahn.

. Etude des BW positifs

Sur 128 sérologies de syphilis primaires, secondaires et sérologiques, traitées par la Bellocilline, 72 sérologies sont restées positives, soit au bout de 1 an :

- 1 pour les Syphilis primaires séropositives
- 14 pour les syphilis secondaires
- 57 pour les syphilis sérologiques.

On a porté dans l'histogramme N° 8, le nombre de malades ayant eu une sérologie positive au dernier examen sérologique connu en fonction du temps de surveillance de la sérologie.

L'histogramme a été établi d'abord pour la syphilis sérologique puis globalement sans tenir compte du stade de la syphilis.

En comparant les histogrammes 8 et 6, on remarque qu'il y a 3 sérologies négatives dans le laps de temps de 300 à 540 jours alors que 26 sérologies restaient positives au dernier examen connu dans cette même période. Ce qui donne 12 % de négativations sérologiques entre 1 an et 1 an 3/4 de surveillance. En particulier, dans les syphilis sérologiques, on note pour ce laps de temps 2 sérologies négatives sur 24 sérologies positives soit un pourcentage de négativation de 8 %.

Le pourcentage de sérologies restées positives au dernier examen connu en fonction du temps est donné dans le diagramme en bâtons N° 9. On remarque que 32 % des sérologies positives au dernier examen connu ont été surveillées entre 12 et 16 mois, 68 % ont été contrôlées moins d'un an.

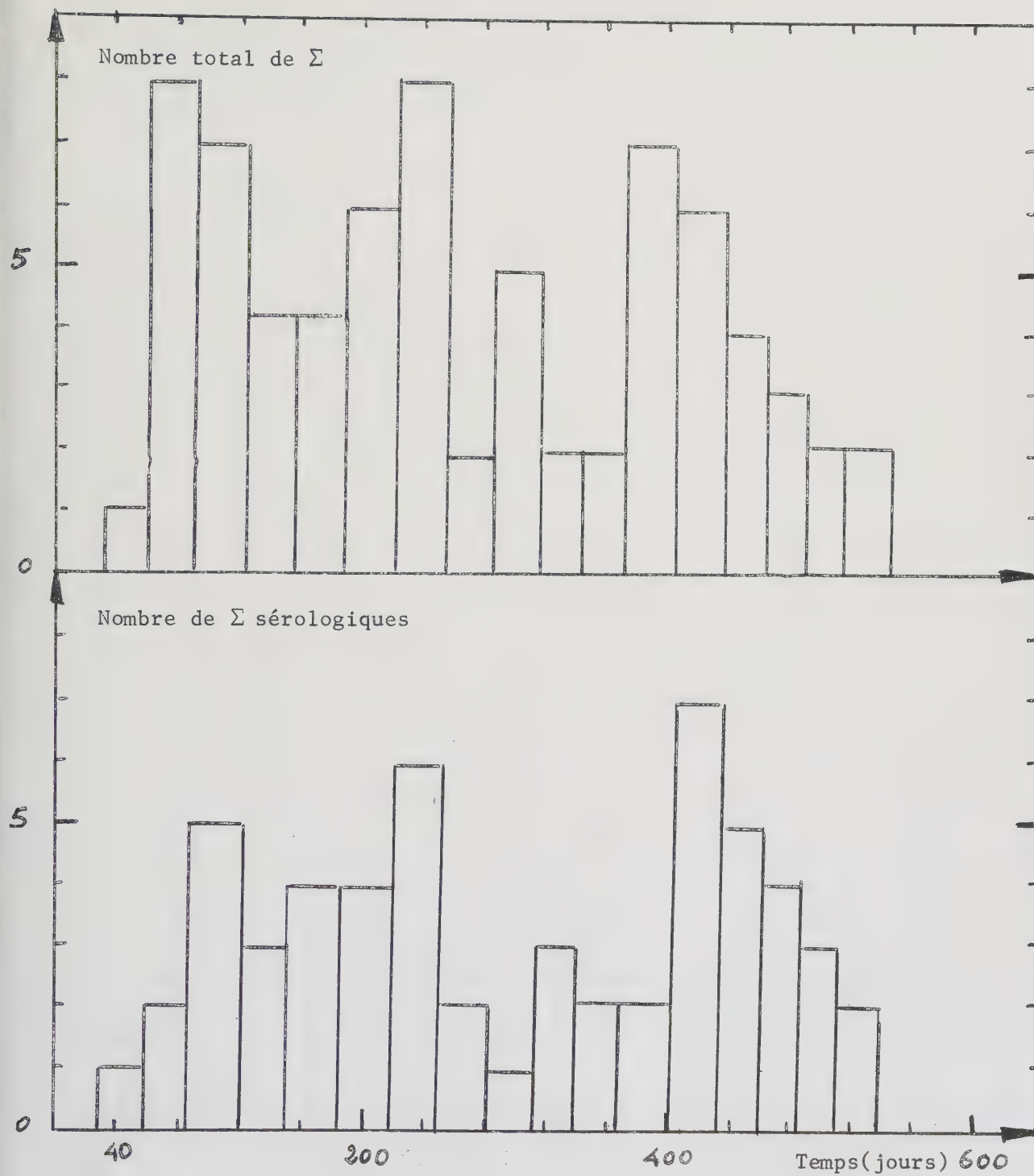
Les sérologies des syphilis anciennes et des syphilis qui sont des réinfections se négativent difficilement.

Dans le diagramme N° 8, cela n'a pas été signalé. Parmi les syphilis primaires et secondaires, 5 sont des réinfections, 62 en syphilis primaire séropositive, 3 en syphilis secondaire et parmi les cas de syphilis sérologiques, il en existe 7 qui sont des réinfections ou récidives.

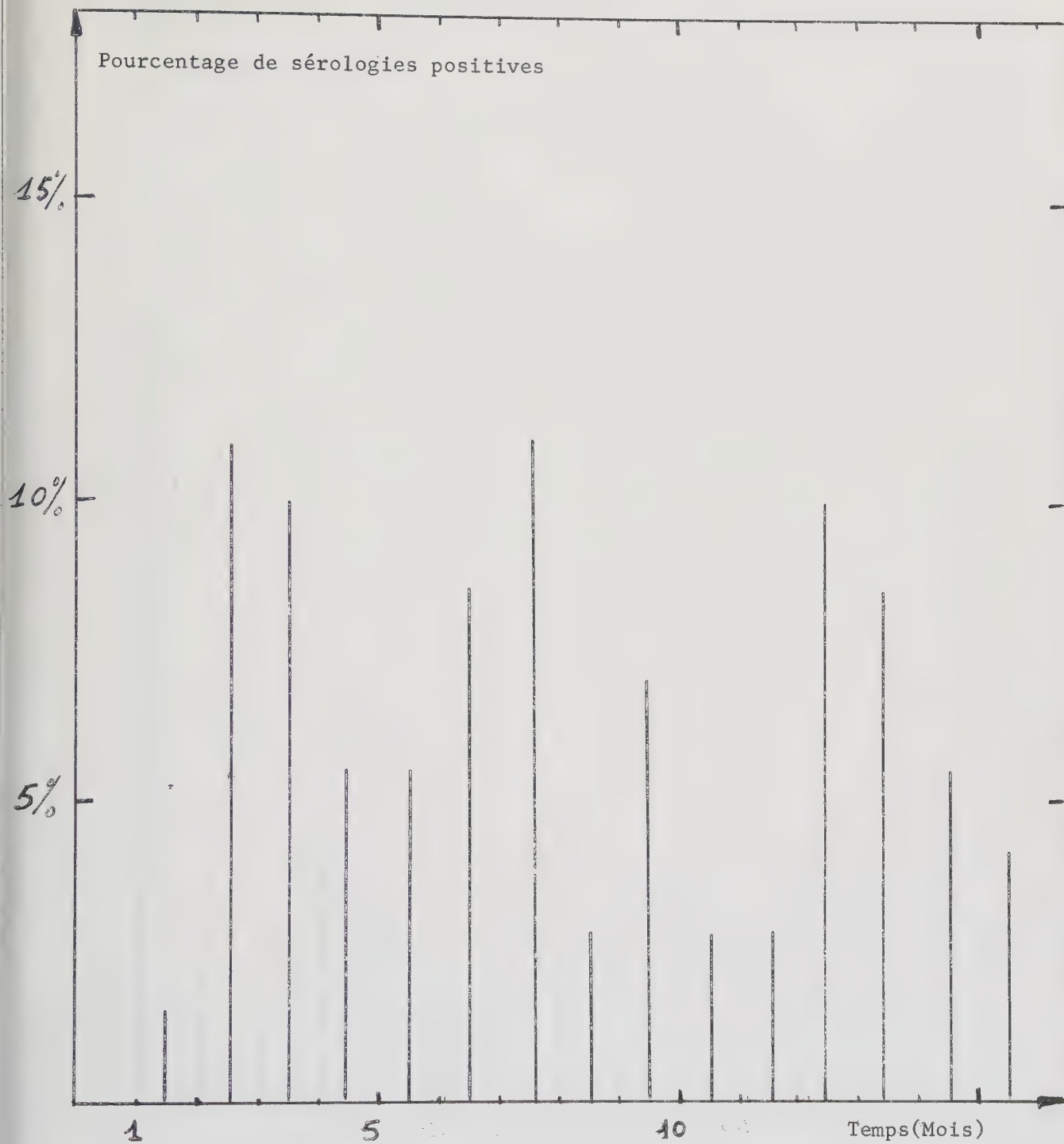
Nous avons relevé l'ancienneté au début du traitement des syphilis sérologiques. Nous avons classé ces syphilis sérologiques en syphilis sérologiques découvertes juste avant le début du traitement par la Bellocilline, en syphilis découvertes et traitées avant le début du traitement par la Bellocilline ... Sur un lot de 71 cas, il faut retirer trois syphilis congénitales tardives et 7 cas dont l'ancienneté n'est pas connue. Le diagramme N° 10 présente la répartition en ancienneté des 61 cas étudiés.

c - Tests de Nelson et d'immunofluorescence

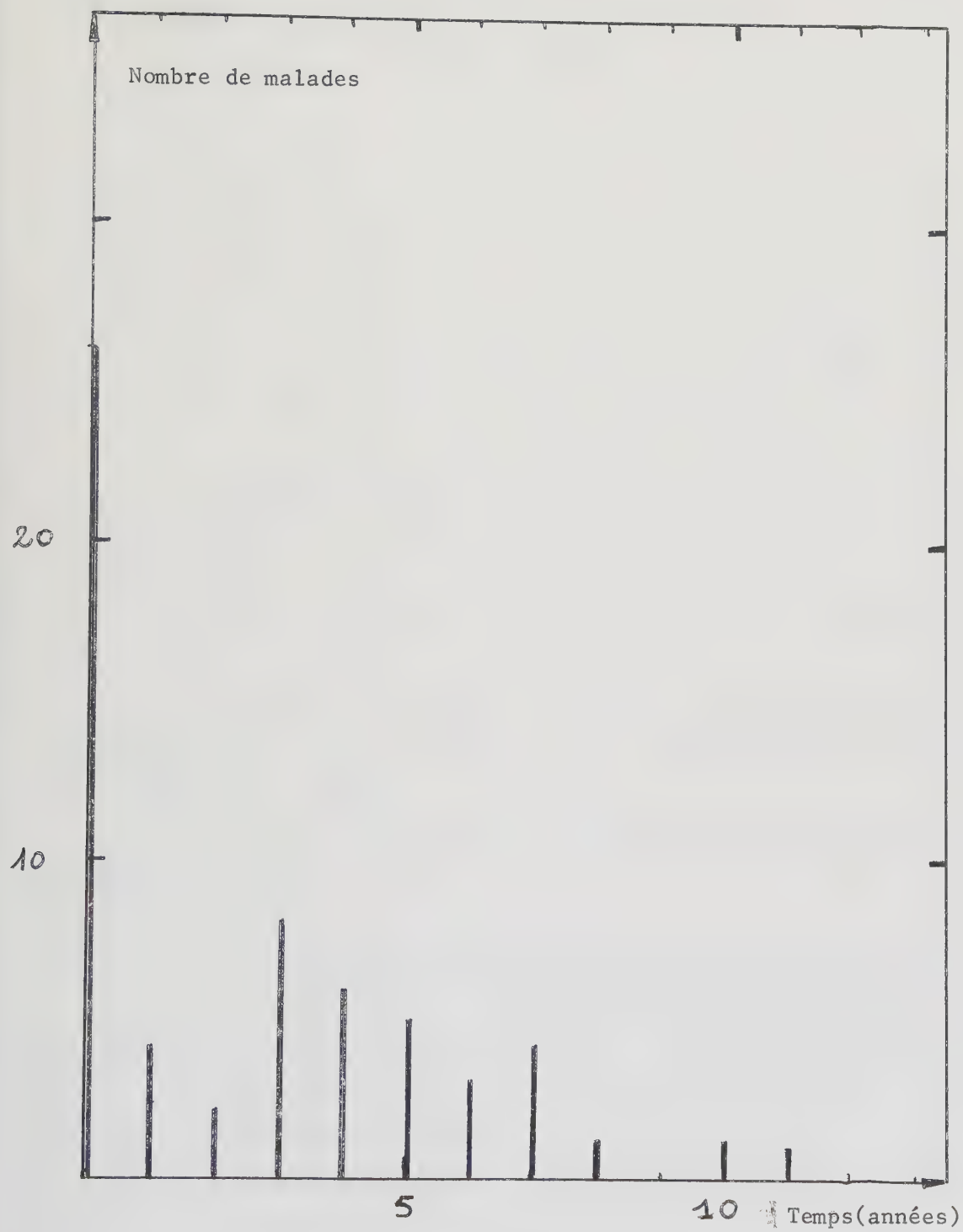
Chez quelques malades de l'échantillon traité par la Bellocil-



N° 8 Histogramme Nombre de sérologies positives au dernier examen connu (Bellocilline).



N° 9 Diagramme Pourcentage de sérologies positives au dernier examen connu en fonction de la date du dernier examen (Bellocilline)



N° 10 Diagramme Ancienneté des syphilis sérologiques (Bellocilline)

line, des tests de Nelson qualitatifs ou des tests d'immunofluorescences quantitatifs, voire les deux tests ont été pratiqués.

D'une part, nous avons relevé des réactions sérologiques dissociées.

- Nous avons constaté chez des malades traités (8) dont 5 atteints de syphilis secondaire, 2 atteints de syphilis primaire séropositive, 1 atteint de syphilis sérologique, des tests de Nelson positifs avec des sérologies classiques négatives; chez un malade traité, un test d'immunofluorescence positif à $\frac{1}{400}$ avec une sérologie classique négative. Des pourcentages de négativations sérologiques, il faudrait déduire les tests de Nelson et d'immunofluorescence positifs isolés.

- Dans un cas de syphilis primaire séropositive, nous avons trouvé avant le début du traitement par la Bellocilline un test de Nelson encore négatif.

D'autre part, dans 2 cas, les tests nous ont permis de suivre l'évolution de la séropositivité de la syphilis:

- Dans un cas de syphilis primaire séro-positive, le test de Nelson est passé de 90 % à 84 % et le test d'immunofluorescence est passé de $+\frac{1}{6400}$ à $+\frac{1}{800}$.

- Dans un cas de syphilis sérologique, le test de Nelson est passé de 100 % à 91 %.

6 - CLASSIFICATION DES INCIDENTS ET DES ACCIDENTS

On a classé les 71 incidents et accidents survenus au cours du traitement des 161 malades en

- réactions d'Herxheimer
- intolérances locales
- accidents cutanés
- accidents généraux.

D'autre part, on a spécifié pour chaque type d'accidents le stade de la syphilis du malade. Les résultats de cette classification sont

présentés dans le tableau N° 9, que nous rapprocherons du tableau N° 3 pour étudier comparativement les traitements pour les pénicillines habituelles et la Bellocilline. Nous avons inscrit dans ce tableau le pourcentage d'accidents cutanés et malaises par rapport au nombre de malades traités, il s'établit comme suit:

- 0 % dans les syphilis primaires séronégatives
- 3 % dans les syphilis primaires seropositives
- 9 % dans les syphilis secondaires.
- 10% dans les syphilis sérologiques

L'emploi de la Bellocilline n'a pas occasionné d'accidents importants dans le cas des syphilis primaires. Cet intéressant résultat global est mieux mis en évidence si on s'intéresse aux nombres d'arrêts occasionnés par l'emploi de la Bellocilline. En effet, 2 arrêts seulement ont eu lieu, répartis en syphilis secondaire et en syphilis sérologique. Ceci conduit à des pourcentages d'arrêts par rapport au nombre de malades traités de 2,3 et 1,4 % pour les syphilis secondaire et serologique. Pour le malade de syphilis secondaire, l'arrêt a eu lieu à 10 M.U. à la suite d'une urticaire (éminence thénard gauche). Le malade de syphilis sérologique présentait une intolérance à la pénicilline déjà connue, l'arrêt a eu lieu après l'apparition d'urticaire à 4 M.U.

Les 6 autres accidents cutanés survenus au cours du traitement par la Bellocilline s'énumèrent comme suit:

- 1 urticaire chronique (2 mois) (syphilis serologique)
- 1 herpès (syphilis primaire seropositive)
- stries érythémateuses à la 13 ème injection(syphilis secondaire)
- plaques rouges à la 1ère injection.
- érythème et prurit (syphilis sérologique)
- prurit localisé (syphilis sérologique)

Parmi les autres accidents, on trouve 14 accidents généraux qui s'énumèrent comme suit:

TABLEAU N° 9

Stade de la syphilis	$\Sigma 1 -$	$\Sigma 1 +$	$\Sigma 2$	ΣS
Nombre de malades traités	12	34	44	71
Nombre d'accidents	9	27	31	24
θ	8	16	18	2
Réactivation des lésions	1	0	1	0
Douleur à l'injection	6	11	12	12
Mauvaise résorption	0	0	3	2
Urticaire	0	0	1	2
Autres accidents cutanés	0	1	2	2
Sensation de fatigue	0	0	2	4
Malaise	0	0	1	3
Autres accidents généraux	0	1	0	3
Nombre d'arrêts	0	0	1	1
% d'arrêt/ nbr. de cas traités	0	0	2,3	1,4
% d'accidents cutanés et malaises/ nbr. de cas traités.	0	3	9	10

- une céphalée à la 2ème injection (syphilis primaire séro⁺)
 - une céphalée à la 1ère injection (syphilis sérologique)
 - un cas de diarrhées pendant toute la série (syphilis sérologique).
 - un vertige à la 1ère injection (syphilis sérologique)
 - 4 malaises (un en syphilis secondaire et 3 en syphilis sérologique)
 - 6 sensations de fatigue (2 en syphilis secondaire)
(4 en syphilis sérologique)
- dont une accompagnée d'arthralgies.

On remarque que les effets secondaires tels que sensation de fatigue, somnolence, décrits lors de l'administration pérorale de composant antihistaminique, ont été observés 5 fois sur 161 cas traités par la Bellocilline (sensation de fatigue) soit dans 3,8 % des cas traités.

Chez 91 malades traités par la Bellocilline, on a observé une réaction d'Herxheimer. Elle s'est traduite le plus souvent par un clocher thermique élevé (40°) pouvant survenir 6 heures voire 3 heures après la 1ère injection. Deux des clochers thermiques se sont accompagnés d'exacerbation des lésions (1 chancre douloureux, 1 exacerbation de roséole). Dans 2 cas, la poussée thermique a eu lieu aux 2 premières injections, dans un cas aux 4 premières injections.

Dans le groupe étudié, on a relevé un malade de syphilis sérologique qui présentait une intolérance à la pénicilline sous forme de température et d'herpès et qui a très bien supporté le traitement par la Bellocilline.

Une partie des éléments des tableaux N° 3 et N° 9 a été reportée dans le tableau N° 10 pour faciliter les comparaisons. Les pourcentages d'accidents cutanés et malaises par rapport au nombre de cas traités se lisent dans la colonne 2 pour la Bellocilline dans la colonne 3 pour les Penicillines. Il semble que la Bellocilline donne lieu à plus d'accidents mais cela tient au fait que le degré de gravité de l'accident n'a pas été toujours signalé pour les autres pénicillines.

TABIEAU N°10

Stade de la	:% d'accidents cutanés et malaises par rapport au nombre de cas traités		:% d'arrêts par rapport au nombre de cas traités	
Σ	Bello.	Peni.	Bello.	Peni.
$\Sigma_1 -$	0	1,4	0	0,96
$\Sigma_1 +$	3	2,5	0	1,3
Σ_2	9	1,9	2,3	0,53
Σ sero logique	10	6,6	1,4	2,2

Les pourcentages d'arrêts relatifs aux traitements par la Bellocilline et par les autres pénicillines sont rapprochés dans les colonnes 4 et 5 du tableau. En moyenne ce pourcentage s'élève à 0,8 % pour la Bellocilline et à 1,2 % pour les autres pénicillines. Il est à remarquer que dans les arrêts dus à la Bellocilline, il existe un malade dont l'allergie à la pénicilline était déjà connue.

Nous terminerons ces comparaisons en étudiant les intolérances locales (douleur à l'injection) des malades traités à la Bellocilline qui avaient antérieurement été traités par l'Extencilline, la PAM ou la Biclinocilline. Ces comparaisons sont surtout d'ordre qualitatif; on précisera la tolérance locale de la Bellocilline par rapport aux autres pénicillines : identique, meilleure ou moins bonne selon le cas. Les résultats sont signalés dans le tableau N° 11. Dans la 2ème colonne est indiqué le nombre de malades qui ont supporté la Bellocilline d'une façon identique à l'Extencilline, meilleure et moins bonne. Les deux dernières colonnes sont réservées à la comparaison avec la PAM et la Biclinocilline. En moyenne, les injections de la Bellocilline sont moins douloureuses que celles des autres pénicillines.

7 - SYPHILIS CONGENITALE

a) Syphilis et grossesse

Dans notre échantillon de malades traités par la Bellocilline, $\frac{1}{4}$ nous avons 6 syphilis sérologiques associées à une grossesse. Pour prévenir la syphilis congénitale, il faut traiter la mère à la fin du 3ème mois et à la fin du 6ème mois de sa grossesse (22).

Pour ces 6 cas, les renseignements relatifs au traitement (dose totale, rythme de l'injection, tolérance, 2ème traitement au 6ème mois) ainsi que ceux relatifs à l'ancienneté de la syphilis sérologique (les syphilis sérologiques récentes étant découvertes au début du traitement par la Bellocilline) au stade de la grossesse, à la sérologie classique, à l'accouchement et à l'état de l'enfant à la naissance sont consignés dans le tableau N° 12.

TABLEAU N° 11

Penicillines :	Extencilline :	P.A.M. :	Biclinocilline :
Tolérance de la Bello./aux autres Penicillines :			
identique :	6	1	4
meilleure :	6	3	11
moins bonne :	2	1	1

Ancienneté de la Syphilis sérologique.	T R A I T E M E N T				Tolérance de la Bellocilline	Sérologie classique	Accouche- ment.	Etat de l'en- fant à la naissance
	Stade de la grossesse	Dose totale en M.U. (Bellocilline)	Rythme de l'injection	2ème cure pénicilline au 6ème mois				
Réinfection un an avant début du trai- tement par Bellocilline.	3 mois	10 M.U	tri-hebdo- madaire	inconnu	Bonne	négativée en 18 mois	mature	inconnu
Σ récente	4 mois $\frac{1}{2}$	15 M.U	quotidien	inconnu	mauvaise résorption	encore positif en 9 mois	mature	Bébé décédé 2 jours après accouchement.
Σ récente	4 mois	15 M.U	quotidien	inconnu	bonne	encore positif en 8 mois	prématuré de 10 jours	cliniquement normal.
Σ récente	3 mois $\frac{1}{2}$	15 M.U	quotidien	10 M.U Bellocilline	Douleur à l'injec- tion.	+ en 4 mois	date inconnue	inconnu
Σ datant de un an.	3ème mois	10 M.U	tri-hebdo- madaire.	10 M.U Bellocilline	Bonne	+ en 3 mois	mature	inconnu
Σ congénitale tardive.	3 mois	10 M.U	tri-hebdo- madaire	inconnu	Douleur à l'injec- tion	+ en 6 mois	prématuré 1 mois.	BW - Nelson 2%

génitale a été découverte 6 ans avant le début du traitement par la Bellocilline. Il n'y a pas eu d'intolérance à la Bellocilline.

Signalons aussi que parmi les syphilis sérologiques, un malade a eu une paralysie générale 11 ans avant le début du traitement par la Bellocilline et un autre a eu une aortite. Ces 2 cas ont été traités par 10 M.U de Bellocilline (injections trihebdomadaires). Aucune intolérance n'a été observée.

Toujours dans les syphilis sérologiques, 2 malades de 27 ans (camerounais) ont eu un Pian, (l'un des malades a été contaminé et traité à l'âge de 9 ans); ils ont été traités chacun par 10 millions de Bellocilline (injections trihebdomadaires).

L'un des deux a eu un malaise passager à la 1ère injection et a trouvé les injections douloureuses passagèrement.

CONCLUSION

Les résultats de l'étude d'un lot de 161 malades syphilitiques permettent d'établir que la pénicilline, antihistaminique "Bellocilline" présente des propriétés intéressantes pour le traitement de la syphilis.

- Dans les syphilis primaires et secondaires, elle a été employée à la dose de 15 M.U en injections intramusculaires quotidiennes de 1 M.U; dans les syphilis sérologiques, la dose a été de 10 M.U en injections trihebdomadaires de 1 M.U en général.

- La cicatrisation des lésions primo-secondaires se fait en moins de 15 jours à:

- 83 % pour les syphilis primaires séronégatives
- 61 % pour les syphilis primaires séropositives
- 81 % pour les syphilis secondaires.

- La Bellocilline a une action prophylactique intéressante. Dans 94 % des cas, les ultras deviennent négatifs entre 8 et 24 heures alors que les pénicillines habituelles font disparaître le tréponème entre 8 et 60 heures.

- Les pourcentages de négativation des sérologies classiques sont plus élevés dans le traitement par la Bellocilline que dans le traitement par les autres pénicillines, soit:

- 100 % et 93 % pour les syphilis primaires séronégatives
- 96 % et 87 % pour les syphilis primaires séropositives
- 60 % et 58 % pour les syphilis secondaires.

Dans les syphilis sérologiques traitées par la Bellocilline, le pourcentage de négativation est de 16 %.

- Le pourcentage d'arrêts dans le traitement de la syphilis par la Bellocilline est de 0,6 % alors qu'il est de 1,2 % dans les

traitements par les autres pénicillines.

- A l'avantage de la Bellocilline, il faut noter que la composante antihistaminique a permis de faire rétrocéder une allergie à la pénicilline. Mais cette même composante antihistaminique a entraîné des incidents du type sensation de fatigue chez 3,8 % des malades traités.

- En fin la tolérance locale de la Bellocilline est identique ou supérieur à celle des autres pénicillines dans 89 % des cas.

BIBLIOGRAPHIE

- (1) AHNEFELD F.
Néopenyl - Une pénicilline retard exempte de procaïne.
Medizinische Klinik - 1954, 37, 1480-1481.
- (2) BUSINCO L. - BENVIGNATI S. - AVANZINI F.-
Action du 1 - (p-chlorobenzyl) 2 - pyrrolidyl-méthyl benzimidazol -
penicilline G sur le choc anaphylactique chez les cobayes.
IIIème Congrès International d'Allergologie -Paris 19-26 Octobre 1958.
- (3) FENNER O.
Une Pénicilline antihistaminique à action retard prolongée.
Arzneimittel Forschung 1956, 6 , 719-720
- (4) FINKELSTEIN MURRAY - KROMER C.M. - SWEENEY SH. A. - DELAHUNT CH. S.
Quelques aspects de la pharmacologie du chlorhydrate de Clemizole.
Journ. Amer. Pharm. Assoc. 1960, 49, 18-22.
- (5) FRIDERICH H.
Effets secondaires visibles et réels lors de l'administration de pénicil-
line.
Die Medizinische, 26 Janvier 1957, 4 , 153-155.
- (6) GOTZ H. - KOCH R.
Expérience avec la pénicilline-retard antihistaminique "Néopenyl" (en par-
ticulier en ce qui concerne l'action désensibilisante vis-à-vis de la pé-
nicilline G.)
Münchener Medizinische Wochenschrift 1956, 98, N° 45, 1541-1542
- (7) GRIMM W.
Au sujet de l'emploi d'une pénicilline-retard antihistaminique "la Méga-
cilline" en vénéréologie.
Zeitschrift für Haut und Geschlechtskrankheiten 1961, 30, N° 2, 46-49
- (8) KALLOS P. - MELANDER B.
Etudes expérimentales sur les propriétés antianaphylactiques et anti-
histaminiques de la Lergopenin.
Internat. Archives of Allergy and Applied Immunology 1959, 15, 308-316.

- (9) KNOTHE H. - WAGNER G. - WITT G.
Au sujet du taux sérique de pénicilline après injection unique d'une pénicilline retard aqueuse.
Deutsche Medizinische Wochenschrift - 2 Octobre 1959, 84, N° 40, 1820-1821 (traduction).
- (10) KRUPE W. - MUCKTER H.
Etudes expérimentales au sujet des chocs anaphylactiques à la pénicilline.
Chemotherapia - 1961, 3, 462-476.
- (11) MAYER H.
La pénicilline antihistaminique dans le traitement de la syphilis récente.
Der Hautarzt - Sept. 1962, 13, 9.
- (12) MUCKTER H. - JANSEN E. - SOUS H. - KRUPE W. - QUAST A. - KELLER H.
Préparation et propriétés d'une nouvelle pénicilline-retard.
Arzneim. Forsch. - 1954, 4, 487-490. (traduction).
- (13) MUCKTER H. - SOUS H. - KRUPE W. - KELLER H.
Un nouveau sel de pénicilline anti-histaminique.
Antibiotics Annual 1956-1957, p. 269-273.
- (14) SCHMIDT W. - WINTER H.
Pénicilline antihistaminique.
Arztliche Wochenschrift - 6 Jan. 1956, 11, 10-12
- (15) SJOBERG S.G. - BRANTE G. - AHLINDER S.
Lergopenin : une nouvelle pénicilline-retard.
Särtryck ur Svenska Lakartidningen 1958, 55, 2540.
- (16) SPITZY K.H.
Etude de la répartition de la Pénicilline.
Arzneimittel Forschung (Drug Research) - 1962, 12, 172-174.
- (17) STEPPERT A.
Traitement de la syphilis récente et latente.
Thérapie der Gegenwart - 1966, 105, 3, 314-322.
- (18) VONKENNEL J.
Une nouvelle pénicilline antihistaminique-retard; le "Neopenyl"
Deutsche Medizinische Wochenschrift - 4 Mars 1955, 80, N° 9, 308-312

- (19) WALTHER H.
Contribution à l'emploi d'une pénicilline-retard antihistaminique
"Neopenyl", en dermato-vénéréologie.
Zeitschrift für Haut und Geschlechtskrankheiten - 1955, 19, N°3, 85-87.
- (20) JUBELIN J. - DE LUMLEY L. - RAYBAUD A.
Exploration des conséquences allergiques éventuelles de l'emploi de
Clemizole-Pénicilline.
Marseille Medical, 105ème année, N° 2, 1968 p. 18983.
- (21) P. DE GRACIANSKY - S. BOULLE - M. BOULLE.
Atlas de Dermatologie IX , Syphilis, p. VI
- (22) R. DEGOS
Traitement de la syphilis
Conférence de l'Hopital Broussais 15 mai 1968.
- (23) R. DEGOS
XIII ème congrès International de dermatologie Munich 67.
" Autres traitements que la pénicilline "
- (24) Bulletin de l'INSERM T.23 1968 N° 3 p. 549-586.
R. DEGOS - Y. GAIGNOUX - R. TOURAINE - M. BERNADOU - D. FRANCK.
- (25) Gazette Médicale de France
1. XII 1965 p. 4019-4034
Sérologie de la syphilis
R. DEGOS.

REMERCIEMENTS

Je remercie Monsieur Degos, professeur titulaire de la chaire de clinique des maladies cutanées et syphilitiques de la Faculté de Médecine de Paris, médecin de l'Hôpital St-Louis de bien avoir voulu présidé la soutenance de cette thèse.

J'adresse mes remerciements à Monsieur Civatte, professeur agrégé de la Faculté de Médecine de Paris, médecin de l'Hôpital St-Louis, pour le choix du sujet et l'intérêt qu'il a apporté à ce travail.

Je suis particulièrement reconnaissante à Monsieur Delzant, médecin assistant de l'hôpital St-Louis, sous le contrôle de qui cette thèse a été faite, pour ses conseils incessants et pour l'aide importante qu'il m'a apportée.

VU LE PRESIDENT DE THESE:

Pr. R. DEGOS.

VU LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE DE PARIS:

Pr. G. BROUET.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE DE PARIS

J. ROCHE

